



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Doença de Crohn: um desafio clínico e terapêutico**

Vera Elisa Sousa Cruz Duarte Martins

**Orientado por:**

Professora Doutora Joana Torres

**Co-Orientado por:**

Doutora Catarina Frias Gomes

---

**Julho'2022**



## RESUMO

**Introdução:** O risco de desenvolvimento de linfoma está aumentado na doença inflamatória do intestino (DII), sendo o linfoma folicular o segundo subtipo mais frequente na população com DII.

**Caso Clínico:** Homem de 60 anos, não fumador, inicia quadro de náuseas e vômitos acompanhado de perda ponderal de 12 kg nos últimos 12 meses. Recorre ao serviço de urgência por quadro com 3 horas de evolução caracterizado por dor abdominal de início súbito, muito intensa (9/10), na região periumbilical com irradiação ao hipogastro, acompanhada de distensão abdominal, diarreia e vômitos. Sem febre. À admissão apresentava-se diaforético, hipotenso e taquicárdico, com pele e mucosas desidratadas, e abdômen em ventre em tábua. A tomografia computadorizada revelou volumoso pneumoperitoneu. O doente foi submetido a laparotomia emergente, constatando-se peritonite generalizada por perfuração do intestino delgado associado a múltiplas estenoses e adenopatias. Submetido a enterectomia segmentar de cerca de 70 cm do intestino delgado, com evolução clínica favorável. A peça operatória revelou achados compatíveis com Doença de Crohn (DC) e adenopatias mesentéricas com linfoma folicular de baixo grau. Realizou colonoscopia que revelou duas estenoses (reto e ângulo esplênico) e úlceras no cólon sigmoide. A entero-RM revelou espessamento da parede do jejuno com 16 cm e um curto segmento do íleon com 2-3cm. Assumida DC (A3L3+L4B2p-), pelo que iniciou ustecinumab. Foi avaliado em consulta de Hematologia, tendo indicação para vigilância do ponto de vista do linfoma. O doente encontra-se atualmente com 22 meses de seguimento, sem evidência de recidiva da DC ou do linfoma.

**Conclusão:** Apresentamos um caso clínico de um linfoma folicular de baixo grau num doente com diagnóstico inaugural de DC com comportamento estenosante. Realçamos a necessidade de controlar a atividade da doença após resseção intestinal alargada, em que o risco de recidiva deve ser equacionado contra os efeitos adversos da terapêutica imunossupressora.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn, Linfoma; Estenose; Tratamento; Biológicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The risk of developing lymphoma is increased in inflammatory bowel disease (IBD) patients. Follicular lymphoma is the second most common subtype in this population.

**Case report:** A 60-year-old male, non-smoker, develops episodes of nausea, vomiting and weight loss of 12kg in the last 12 months. The patient was admitted in the emergency department with sudden and severe abdominal pain, located in the periumbilical region, with irradiation to the hypogastrium, associated with abdominal distention, diarrhea and vomiting. He denied fever. The patient looked pale, diaphoretic, hypotensive, tachycardic and presented with abdominal rebound tenderness. Abdominal Computed Tomography (CT) showed an extensive pneumoperitoneum. Upon those findings the patient underwent emergent laparotomy. Generalized peritonitis was found, caused by small intestinal rupture associated with multiple strictures and adenopathy. An enterectomy of 70 centimeters of small intestine was performed, with a favorable clinical outcome. The histopathological examination was compatible with Crohn's disease and low-grade follicular lymphoma. The subsequent colonoscopy identified 2 strictures (rectum and splenic angle) and 2 ulcers of the sigmoid colon. The entero-MR revealed bowel wall thickening of the jejunum (16cm) and ileum (2-3cm). Given the diagnosis of Crohn's disease (A3L3+L4B3p-), the patient was started on Ustekinumab. He was evaluated by the hematology department, with no indication for active treatment. Currently, he has 22 months of follow-up and has no signs of recurrence of CD or lymphoma.

**Conclusion:** Here we present a case report of follicular lymphoma, in an elderly patient, with inaugural diagnosis of Crohn's disease. We highlight the need for inflammatory disease control in a patient who underwent extensive enterectomy against the risk of lymphoma progression under immunosuppressive treatment.

**Keywords:** Crohn Disease; Lymphoma; Stenosis; Treatment; Biologics.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## ÍNDICE

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Introdução .....	6
Caso Clínico.....	8
Discussão .....	12
Considerações sobre o caso clínico .....	16
Conclusão.....	18
Anexos .....	20
Abreviaturas .....	21
Bibliografia.....	22
Aspetos éticos e consentimento .....	29

## INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica idiopática, caracterizada por envolvimento transmural e descontínuo de qualquer segmento do tubo digestivo. (Turner et al., 2021) Um dos principais objetivos do tratamento é a cicatrização endoscópica da mucosa, uma vez que se associa a melhor prognóstico a longo prazo, incluindo menor taxa de agudizações, internamentos e cirurgias. (Ungaro et al., 2020) Contudo, existe uma dissociação entre as manifestações clínicas e a inflamação subjacente, pelo que é necessária a monitorização da doença em intervalos regulares, baseada no uso de marcadores quantitativos, incluindo medição sérica da proteína C reativa (PCR), calprotectina fecal, exames endoscópicos e imagiológicos, e não apenas nos sintomas dos doentes. (Maaser et al., 2019) Esta abordagem permite uma vigilância apertada, de modo a maximizar o controlo da doença e da inflamação, aspetos essenciais para prevenir a progressão da mesma. (Colombel et al., 2017) Assim, a estratificação dos doentes de acordo com os fatores de risco e individualização da terapêutica são passos cruciais para otimizar a gestão destes doentes. Os fatores de risco associados a mau prognóstico na doença de Crohn incluem idade jovem ao diagnóstico (<30 anos de idade), doença penetrante/ fistulizante, doença estenosante, envolvimento do intestino delgado, doença perianal, necessidade precoce de uso de corticóides e adiposidade visceral. (Lichtenstein et al., 2018) (Cushing & Higgins, 2021)

Uma das complicações mais temidas na DII é o desenvolvimento de cancro. Os doentes com DII possuem um risco aumentado de neoplasia intestinal. (Egan et al., 2014) (Sebastian et al., 2014), incluindo um aumento do risco de carcinoma colorretal (CCR) e do intestino delgado. (Magro et al., 2013) (Jess et al., 2005) O desenvolvimento de CCR ocorre em idades mais jovens do que em doentes sem DII, estando recomendada a vigilância de displasia na doença de Crohn do cólon, 8 anos após o início dos sintomas. (Lichtenstein et al., 2018) O risco de desenvolvimento de cancro do intestino delgado é superior quando este segmento do tubo digestivo é afetado, sendo o adenocarcinoma o tipo mais comum e surgindo geralmente em segmentos com inflamação. (Egan et al., 2014) O adenocarcinoma que surge de fistulas perianais é uma complicação rara.

Por outro lado, a DII está também associada a um risco aumentado de cancro extra-intestinal. (Magro et al., 2013) Comparativamente à população geral, os doentes com

DC têm um risco superior para o desenvolvimento de linfoma, especialmente linfoma não Hodgkin (LNH). (Annese et al., 2015) Num estudo de doentes com DC *naive* para tratamento imunossupressor, verificou-se que o risco de linfoma foi duas vezes superior ao da população geral, sugerindo que o aumento do risco nestes doentes pode estar relacionado com a DC em si. (von Roon et al., 2007) Na realidade, as doenças inflamatórias crónicas parecem associar-se a um aumento do risco de linfoma pela ativação do sistema imunitário. (Muller et al., 2020) Na artrite reumatóide há um aumento do risco de doenças linfoproliferativas, que se associa a atividade de doença, independentemente do tratamento utilizado. (Magro et al., 2013) Na DII, esta relação não está bem estabelecida, mas os doentes parecem ter um risco aumentado de linfoma primário intestinal, sugerindo que a inflamação local pode promover o desenvolvimento do linfoma. (Sokol et al., 2012)

O diagnóstico de linfoma num doente com DII torna desafiante a escolha da terapêutica para controlo da doença. Apresentamos um caso de DC estenosante do intestino delgado, complicado de perfuração intestinal com necessidade de resseção intestinal alargada e linfoma folicular na peça operatória. O risco de recidiva da doença inflamatória deve ser ponderado contra o risco de progressão/ recidiva de doença oncológica.

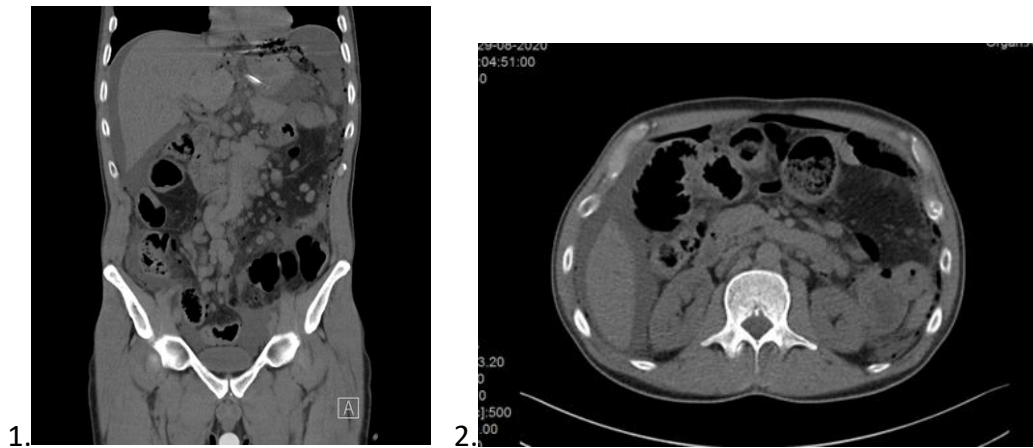
## CASO CLÍNICO

Homem de 60 anos, caucasiano, não fumador, com antecedentes pessoais de diverticulose, doença de refluxo gastroesofágico e apendicectomia. Medicado habitualmente com rabeprazol 20mg id. Sem história familiar de doença inflamatória do intestino (DII). Última colonoscopia total com adenomas do colon (realizada em 2017).

Um ano antes do internamento inicia quadro de náuseas que aliviavam com a indução de vômito, e perda ponderal de 12kg em 12 meses. Sem história de febre, alteração dos hábitos intestinais ou dor abdominal.

Recorreu ao serviço de urgência geral por quadro com 3 horas de evolução caracterizado por dor abdominal de início súbito, na região periumbilical com irradiação ao hipogastro, de agravamento progressivo e muito intensa (9/10), sem fatores de alívio ou agravamento, associada a distensão abdominal, diarreia com fezes líquidas, sem sangue, muco ou pus, e 5 episódios de vômitos alimentares. Sem febre. Na admissão hospitalar encontrava-se hipotenso (100/50mmHg), taquicárdico (120 batimentos por minuto) e hipoxémico (SpO<sub>2</sub> em ar ambiente de 90%). Do exame objetivo destaca-se, doente orientado no tempo, espaço e pessoa; fácies doloroso, diaforético com pele e mucosas desidratadas; abdómen globalmente distendido, timpanizado, sem ruídos hidroaéreos, doloroso à palpação superficial e profunda em todos os quadrantes, com dor à descompressão (ventre em tábua). Analiticamente com aumento dos parâmetros inflamatórios (leucocitose de 15 550 x 10<sup>9</sup>/L com neutrofilia de 89%, Proteína C reativa (PCR) de 16.12mg/dl), hemoglobina de 18 g/dL, com lesão renal aguda (creatinina de 1.6mg/dL e ureia de 65mg/dL), sem alterações do ionograma (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup>) ou provas hepáticas (bilirrubina, AST, ALT). Os valores de amilase e lípase eram 205 e 408 UI/L. A gasimetria arterial mostrou ligeira acidémia metabólica por hiperlactacidémia (pH 7.34; pO<sub>2</sub> 81mmHg; pCO<sub>2</sub> 32mmHg; lactatos de 3.8mmol/L; HCO<sub>3</sub> 17.4mmol/L).

A radiografia de tórax e de abdómen revelaram pneumoperitoneu. A tomografia computadorizada (TC) abdomino-pélvica identificou hidro-pneumo-peritoneu compatível com rotura de estrutura digestiva como hipótese mais provável e múltiplas adenopatias mesentéricas, sugestivas de possível doença linfo-proliferativa.

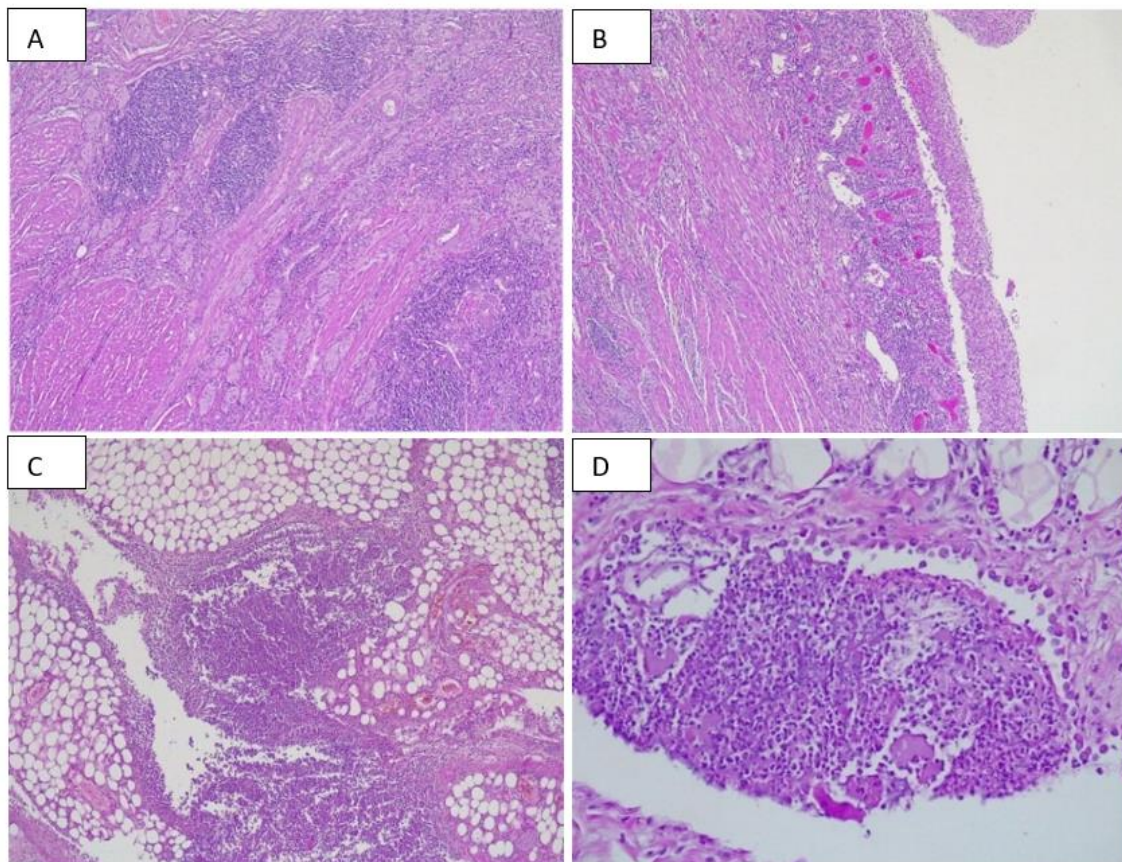


**Figuras 1 e 2:** Corte coronal e axial de TC de abdômen. Presença de **pneumoperitoneu**, com quantidade considerável de líquido intra-abdominal. **Múltiplas adenopatias mesentéricas e aorto-cava.**

Assumido diagnóstico de sépsis no contexto de peritonite por perfuração intestinal, pelo que o doente foi submetido a laparotomia exploradora emergente, onde se identificou perfuração do intestino delgado justa-mesentérico, a cerca de 50 cm do ângulo de Treitz. Intra-operatoriamente constataram-se múltiplas estenoses do intestino delgado, cavalgamento de mesos e adenopatias. Procedeu-se a enterectomia segmentar de cerca de 70cm, com anastomose mecânica isoperistáltica látero-lateral. No pós-operatório o doente foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), com necessidade de suporte aminérgico, técnica dialítica e ventilação mecânica invasiva durante 3 dias. Adicionalmente, cumpriu esquema terapêutico de piperacilina-tazobactam, durante 13 dias. As hemoculturas colhidas em contexto de urgência isolaram *Escherichia coli*, sensível a amoxicilina, cefuroxima e gentamicina. Por evolução clínica favorável, foi transferido para a enfermaria ao 5º dia de internamento. Do restante internamento salienta-se infeção da ferida operatória, tendo tido alta ao 13º dia de internamento e encaminhado para a consulta externa de Cirurgia Geral.

O exame anatomo-patológico macroscópico da peça operatória revelou múltiplas estenoses na peça de enterectomia, com mucosa de aspeto heterogéneo, “empedrado” e pseudopolipóide com extensa ulceração nas áreas de estenose, alternando com áreas de mucosa de aparência normal. Na avaliação histológica, identificaram-se áreas de espessamento da parede à custa de processo inflamatório transmural, caracterizado por infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário, com localização predominante na mucosa e

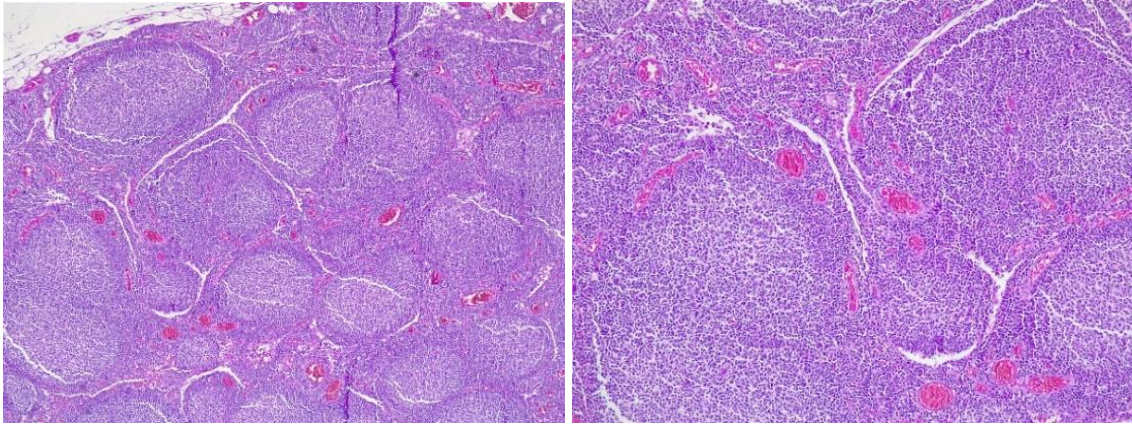
submucosa, onde se identificaram alguns agregados linfóides. Documentaram-se áreas de ulceração da mucosa com atingimento da camada muscular, extensa metaplasia pseudopilórica acompanhada de formação de pólipos inflamatórios da mucosa. Por fim, identificaram-se áreas de espessamento fibrinótico da serosa e subserosa com peritonite extensa, em correlação com a área de perfuração. Sem evidência de granulomas ou microorganismos. Pesquisa CMV negativa. Estes achados foram compatíveis com enterite crônica erosiva complicada por perfuração intestinal com peritonite associada, em provável contexto de doença de Crohn.



**Figura 3: Resultado anatomopatológico da peça operatória.** Identificam-se agregados linfóides na muscular própria e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na submucosa e entre os feixes da muscular própria (A), hipertrofia da muscular da mucosa (B), gordura mesentérica (C) e intenso infiltrado neutrofílico (D).

Na peça operatória foram também excisados 24 gânglios linfáticos, o maior com 25 mm, cuja avaliação histológica revelou a presença de linfócitos atípicos, imunoreactivos para CD20, CD10, bcl2, bcl6 e negativo para CD23, CD21, CD5 e ciclinaD1, achados

compatíveis com linfoma folicular grau 1-2. Analiticamente, os valores de LDH e beta2-microglobulina eram normais.



**Figura 4: Resultado anatomopatológico dos gânglios mesentéricos.** Identificam-se folículos linfóides com estrutura linfoide preservada e linfócitos atípicos.

Perante a hipótese de doença de Crohn, o doente realizou exames laboratoriais, endoscópicos e imagiológicos. A calprotectina fecal era de 515 ug/g. A endoscopia digestiva alta não relevou alterações. A colonoscopia revelou estenose ulcerada do reto, mucosa do cólon sigmoide ulcerada de forma descontínua e estenose no ângulo esplénico que impossibilitou a realização de colonoscopia total. As biopsias foram compatíveis com Doença de Crohn ativa. A entero-RMN relevou espessamento com hipercaptação circunferencial da parede intestinal num segmento jejunal com 16 cm e de curto segmento ileal com 2-3 cm, acompanhada de densificação difusa do mesentério e múltiplas adenomegalias mesentéricas enquadráveis na doença oncológica conhecida. Do estudo pré-imunossupressão realizado, destaca-se IGRA negativo, serologia IgG positiva para EBV e herpes zoster, AgHBs, anticorpo anti-HBs, HIV e VHC negativos.

Atendendo ao diagnóstico de linfoma folicular, o doente realizou PET-FDG que revelou doença metabolicamente ativa peri-hepática e a nível ganglionar mesentérico. Identificou ainda captação grosseiramente focal a nível do colon transversal e ansas de intestino delgado infra-jacentes, bem como fixação difusa a nível rectal, em provável relação com o processo inflamatório. O mielograma e biópsia óssea excluíram envolvimento medular. Assim, tratava-se de um linfoma folicular de baixo grau (I-II), localizado à região abdominal.

Deste modo, assumiu-se diagnóstico inaugural de Doença de Crohn do intestino delgado (A3L3L4B2p-) com comportamento estenosante associado a linfoma folicular de baixo grau. Após discussão multidisciplinar relativamente aos riscos e benefícios da terapêutica, foi decidido iniciar Ustecinumab (UST). Do ponto de vista do linfoma, o doente foi avaliado e seguido em consulta de Hematologia, tendo indicação apenas para vigilância clínica. O doente encontra-se atualmente com 22 meses de seguimento, clinicamente bem, com calprotectina fecal de 115 ug/g, após início da terapêutica com Ustecinumab, sem evidência de recidiva da doença de Crohn ou do linfoma. (anexo1)

## DISCUSSÃO

O risco de desenvolvimento de linfoma em doentes com doença inflamatória do intestino (DII) é considerado baixo, estimando-se uma prevalência de 1/2000 pacientes por ano na população de doentes com menos de 50 anos e de 1/350 pacientes por ano na população de doentes com mais do que 50 anos. (Muller et al., 2020) Os linfomas mais frequentemente associados à DII são os Linfomas Não Hodgkins (LNH), em cerca de 84% dos casos, sendo o subtipo mais comum o linfoma difuso de grandes células B, seguido do linfoma folicular (LF). (Subramaniam et al., 2013). O LF tem uma evolução indolente, à semelhança da população em geral, com uma idade média ao diagnóstico de 60 anos. (Muller et al., 2020) Clinicamente caracteriza-se por adenopatias de novo, indolores, de progressão lenta, mais frequentemente localizadas nas regiões cervicais, axilares, inguinais e femorais. A maioria não tem sintomas B (febre, suores noturnos e perda ponderal). Histologicamente preserva a arquitetura do gânglio, que apresenta linfócitos pequenos de aspeto maduro. (Harris et al., 1994) O curso da doença é variável, ocorrendo transformação em linfoma agressivo em cerca de 30-40% dos casos. Nestes casos observa-se infiltrado difuso de grandes células B na histologia; clinicamente com gânglios de crescimento rápido, aumento de LDH e aparecimento de sintomas B. Os linfomas indolentes geralmente estão associados a sobrevivência prolongada, mesmo quando não tratados. (WHO, 2008) Na população geral, as principais etiologias dos LF são as translocações cromossómicas, sendo a mais comum a t(14;18), que resulta na sobre-expressão do gene BCL2 (proteína anti-apoptótica), com consequente inibição da apoptose. As infeções pelo EBV, HIV, HTLV-1, Helicobacter pilory (associado

especificamente aos linfomas gástricos, como linfoma MALT), doenças autoimunes (ex: artrite reumatoide) e imunodeficiências (ex: imunodeficiências congênitas) são outros fatores etiológicos. (Hoffman et al., 2017)

Alguns estudos procuraram identificar os fatores de risco para desenvolvimento de linfoma em doentes com DII. A idade avançada (> 65 anos) e o género masculino (Beaugerie et al., 2009) (Hoffman et al., 2017) associaram-se a maior risco. Relativamente à terapêutica, o uso de tiopurinas, incluindo azatioprina ou 6-mercaptopurina, aumenta o risco de linfoma devido ao seu efeito imunossupressor, (HR 5.28, IC 2.01–13.9,  $p = 0.0007$ ). (Muller et al., 2020) (Beaugerie et al., 2009) Através do bloqueio da síntese e da metabolização de purinas, interferem com a síntese e mecanismos de reparação do DNA, promovendo a carcinogénese. As tiopurinas também atuam inibindo a imuno-vigilância das linhagens celulares malignas. (Lin et al., 2019) O risco de linfoma em doentes que suspendem as tiopurinas, é igual à população geral. (Beaugerie et al., 2009) Relativamente ao tratamento com fármacos inibidores TNF, o risco de linfoma é controverso. Um estudo identificou um aumento do risco de linfoma em doentes tratados com inibidores TNF em monoterapia (aHR, 2.41 95% IC [1.60-3.64],  $p < 0.001$ ) e terapêutica combinada com tiopurinas, sendo o risco maior perante terapêutica combinada (aHR, 6.11; 95% IC, 3.46-10.8;  $P < .001$ ). (Lemaitre et al., 2017) Contudo, noutros estudos, o tratamento com inibidores TNF em monoterapia não mostrou estar associado a um risco aumentado de malignidade, especificamente linfoma. (Williams et al., 2014) (Bonovas et al., 2016) Existe escassa informação documentada relativamente ao tratamento de longa duração com o UST em doentes com DC, mas não parece haver aumento do risco de patologia maligna. (Smeets et al., 2019) Estudos recentes reportam que o uso de Vedolizumab não está associado a um aumento de risco de malignidade. (Shim et al., 2018) Adicionalmente, a infeção por Epstein-Barr vírus (EBV) é também um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma, especificamente na população de doentes com DII. (Severyns et al., 2020) A infeção pelo EBV ocorre na maior parte das vezes durante a infância e de forma assintomática. Após a infeção primária, o vírus persiste de forma latente nas células B de memória, que possuem a capacidade de escapar à vigilância imunológica. Nos casos em que existe terapêutica com tiopurinas, o EBV encontra-se presente em 92% das células do linfoma.

(Muller et al., 2020) O mecanismo pelo qual o EBV aumenta o risco de linfoma prende-se com o seu efeito citotóxico nas células T ativadas e células NK que diminuem a resposta imune contra o mesmo. (Sokol & Beaugerie, 2009) De realçar que o microambiente inflamatório crónico e a sua modulação pelo uso de tiopurinas, são possivelmente os responsáveis pela regulação da expressão do gene do EBV e que podem inclusivamente ser os promotores das funções oncogénicas do mesmo. (Vockerodt et al., 2015)

Por fim, a atividade inflamatória não controlada também tem sido proposta como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma em doenças inflamatórias. (Baecklund et al., 2006) Estudos em doentes com artrite reumatoide mostram que há uma forte associação entre a atividade da doença, a duração e o risco de desenvolvimento de linfoma. (Baecklund et al., 2006) (Jones & Loftus, 2007) No entanto na DII, apesar de já ter sido descrita esta associação (Beaugerie, 2013), não é clara, a fisiopatologia é mais complexa, sendo que esta associação nunca foi comprovada. (Jones & Loftus, 2007) (Afif et al., 2013)

Os dados disponíveis na literatura relativamente à sobrevivência dos doentes com linfoma na população com DII é limitada. Recentemente um estudo coorte francês reportou que a sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com linfoma e DII é comparável à população geral dos doentes com linfoma. Estes mesmos autores reportam novos dados relativamente à evolução clínica do doente com DII após o diagnóstico de linfoma, nomeadamente, a ausência de recidiva da DII durante a quimioterapia e baixa taxa de recorrência após 3 anos. (Severyns et al., 2020b)

Perante o diagnóstico de linfoma, a escolha da terapêutica na doença de Crohn torna-se desafiante pelo risco de progressão da doença oncológica. Neste subgrupo de doentes com idade avançada, o perfil de segurança dos fármacos é uma prioridade, na medida em que estão associados múltiplos fatores de risco, nomeadamente, comorbilidades, malnutrição, polifarmácia com possíveis interações medicamentosas, ou risco de infeção. (Lin et al., 2019) A escolha deve privilegiar os esquemas terapêuticos poupadores do uso de corticoides sistémicos tendo em conta os inúmeros fatores de risco associados ao seu uso a longo prazo. (Bonovas et al., 2016)

O tratamento farmacológico da DC moderada a grave compreende uma fase de indução, caracterizado por fármacos com rápido início de ação e uma fase de manutenção, para manter a remissão da doença. Os principais fármacos indicados são os imunomoduladores e os biológicos. (Lichtenstein et al., 2018) Os inibidores TNF aprovados na DC são o Infliximab, Adalimumab e Certolizumab pegol (disponível na união europeia apenas na Suíça e na Rússia). A escolha entre os fármacos desta classe depende da preferência do doente, disponibilidade, custo e acessibilidade. (Stidham et al., 2014) (Ford et al., 2011) Na indução da remissão, está recomendada a terapêutica combinada com infliximab e tiopurinas, uma vez que se associada a maior taxa de remissão clínica e cicatrização de mucosa, em comparação com infliximab em monoterapia. (Frédéric Colombel et al., 2010) No entanto, se a opção for adalimumab, recomenda-se em monoterapia. (Roblin & Flamant, 2017) O UST e o vedolizumab podem ser utilizados para indução da remissão em doentes com resposta inadequada ou com contra-indicações à terapêutica convencional e/ou à terapêutica com inibidores TNF. (Torres et al., 2020) O UST é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que atua na subunidade p40, presente nas interleucinas 12 e 23, inibindo os recetores dessas citocinas nas células T, células NK e células apresentadoras de antígenos. Atualmente é preferencialmente utilizado em pacientes com DC e psoríase concomitantemente e em doentes com contraindicações relativas a inibidores TNF. (Chang & Hudesman, 2020) O Vedolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que atua no bloqueio da integrina  $\alpha 4\beta 7$ , resultando em atividade anti-inflamatória seletivamente a nível intestinal. (Ford et al., 2011) (Sandborn et al., 2013) Em doentes com DII e com história recente de patologia maligna ou de múltiplas infeções, estes 2 últimos fármacos são eficazes, com um bom perfil de segurança, pelo que representam opções terapêuticas importantes. (Chang & Hudesman, 2020)

Em pacientes com DC moderada a grave e naïve para tratamento com biológicos, os fármacos com maior eficácia são o Infliximab, Adalimumab e o Ustekinumab, comparativamente ao Vedolizumab e ao Certolizumab, sendo o Infliximab considerado o melhor para a indução da remissão. (Juillerat et al., 2022) (anexo 2)

No subgrupo de doentes submetidos a cirurgia e com elevado risco de recidiva, incluindo doença fistulizante, cirurgia previa ou tabagismo ativo, está recomendado o uso de

imunossuppressores/ imunomoduladores para prevenção da recidiva da doença. (de Cruz et al., 2015)

## **CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CLÍNICO**

Apresentamos um caso de DC estenosante complicada de perfuração do intestino delgado e linfoma folicular, no momento do diagnóstico.

A DII, incluindo a DC, apresenta uma distribuição bimodal, com um segundo pico de diagnóstico entre os 60 e os 90 anos (Turner et al., 2021). Por outro lado, a média de idade para o diagnóstico de linfoma folicular é 60 anos. (Cerroni et al., 2000) Assim, do ponto de vista epidemiológico, o doente encontra-se na faixa etária para o desenvolvimento de ambas as doenças. Contudo, apresenta outros fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma, incluindo o género masculino. De realçar que a doença de Crohn se manifestou com várias estenoses do intestino delgado, pelo que, atendendo à dissociação entre os sintomas clínicos e a gravidade de doença na DC (Maaser et al., 2019), há a possibilidade da doença ter uma duração superior à data do diagnóstico e a inflamação persistente não tratada poder ter também contribuído para o risco de linfoma.

Relativamente à estratificação de risco da DC, o doente apresenta vários fatores de mau prognóstico incluindo a necessidade de cirurgia ao diagnóstico com resseção intestinal alargada, comportamento estenosante e extensão da doença (doença extensa do intestino delgado e cólon). Assim, na escolha da opção terapêutica, deve ser ponderado o risco de progressão de linfoma pela terapêutica imunossupressora contra o risco de recidiva de doença de Crohn num doente já submetido a resseção intestinal alargada. Do mesmo modo, o momento de início da terapêutica imunossupressora deve ser ponderado. O risco de recidiva de cancro em doentes com DII sob terapêutica imunossupressora não parece estar aumentado relativamente à população em geral. (Lin et al., 2019) Assim, apesar das últimas recomendações sugerirem iniciar terapêutica imunossupressora após 2 anos do diagnóstico de cancro (Lin et al., 2019) (Juillerat et al., 2022) o início do tratamento deve ser ponderado antes desse intervalo, nas situações de DC grave com elevado risco de recidiva.

Considerando o diagnóstico de linfoma, as tiopurinas não serão uma boa opção neste caso, uma vez que se associam a um aumento de risco de linfoma como previamente discutido. Atendendo ao facto de existirem estudos em que os inibidores TNF se associaram a um aumento do risco de linfoma e que neste caso, por se tratar de uma doença grave, a terapêutica combinada seria uma opção melhor do que infliximab em monoterapia, considerou-se que estes fármacos não seriam a melhor opção terapêutica. De acordo com as recomendações recentes, o UST e o vedolizumab estão indicados no tratamento da DC moderada a grave, na indução e manutenção da remissão, em doentes com contraindicação para inibidores TNF, como o do caso clínico apresentado. O UST está associado a uma eficácia superior, em comparação com o Vedolizumab, para atingir indução da remissão clínica sem necessidade de terapêutica concomitante com CE (C Biemans et al., 2020), e remissão bioquímica (definida como PCR  $\leq 0.5$  mg/dL e calprotectina fecal  $\leq 250$   $\mu\text{g/g}$ ). Estamos perante um doente que, no momento da decisão terapêutica, era *naïve* para qualquer tipo de tratamento, inclusive à classe dos biológicos. Numa meta-análise recentemente publicada, a eficácia dos vários biológicos foi comparada. Relativamente a doentes *naïve* para biológicos, o UST mostrou ser superior ao vedolizumab para induzir cicatrização da mucosa na doença ileal após 1 ano de tratamento (40% vs 17%,  $p=0,03$ ). Relativamente à cicatrização do cólon, não houve diferenças entre o UST e vedolizumab. (Narula et al., 2022) Um outro estudo demonstrou que o UST é eficazmente superior, comparativamente ao Vedolizumab, em doentes que não respondem ao tratamento com anti-TNFs, apesar de serem semelhantes em questões de segurança. (C Biemans et al., 2020) Contudo, a evidência para o uso de UST na doença estenosante é ainda limitada. Numa série de dois doentes com doença de Crohn estenosante do intestino delgado, o UST mostrou ser eficaz na cicatrização de mucosa. Do ponto de vista biológico a explicação sugerida está relacionada com o TGF- $\beta$ , uma citocina que possui um papel major na fibrose intestinal, ao induzir a transformação dos miofibroblastos, que produzem colageneo (I e III), fibronectina e actina do musculo liso e, assim, levar à formação de matriz extracelular, responsável pela fibrose e estenose. Deste modo, o TGF- $\beta$  poderá ser um dos alvos terapêuticos na DC com comportamento estenosante. O UST poderá ter efeito na DC estenosante, ao atuar indiretamente na inibição do TGF- $\beta$  através do bloqueio da IL-23 e a IL-12. A inibição destas interleucinas resulta na inibição das células Th1 e Th17,

inibindo a proliferação de miofibroblastos. (Murate et al., 2021) Por outro lado, o vedolizumab, pelo seu mecanismo de ação, atua preferencialmente no cólon, tornando-o uma opção menos atrativa neste caso, atendendo à doença extensa do intestino delgado. Assim, após reunião multidisciplinar, considerou-se que o UST seria a melhor estratégia neste caso clínico. Após 22 meses de seguimento, verificou-se cicatrização das estenoses do cólon, sem progressão/ recorrência do linfoma.

## CONCLUSÃO

O caso clínico apresentado é um desafio clínico e terapêutico, uma vez que estamos perante um doente de 60 anos com diagnóstico inaugural de DC com comportamento estenosante e simultaneamente de linfoma folicular de baixo grau. Tratava-se de um doente naïve para qualquer tipo de tratamento, incluindo à classe dos biológicos. Salientamos a necessidade de controlo da inflamação na DII, mesmo que assintomática.

Os fatores de risco para desenvolvimento de linfoma na DII estão bem descritos, nomeadamente, a idade avançada (> 65 anos), género masculino, o uso de tiopurinas, a infeção por Epstein-Barr vírus (EBV) e por fim a atividade inflamatória não controlada. Relativamente ao tratamento com fármacos inibidores TNF, existem dados controversos na literatura, mas parecem associar-se a maior risco de linfoma, mesmo quando usados em monoterapia.

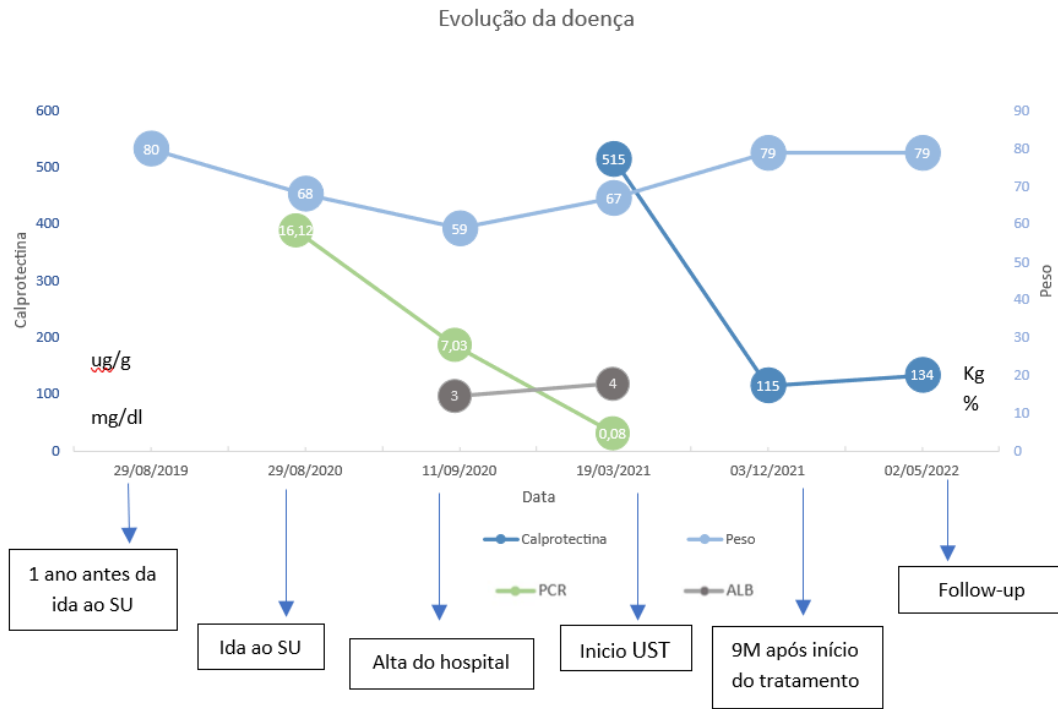
Perando o diagnóstico de DC e linfoma concomitante, o risco de progressão da doença oncológica deve ser considerado e o perfil de segurança dos fármacos torna-se uma prioridade. A terapêutica da DII no doente idoso deve ser individualizada, considerando não só as características da doença, como também, o risco/benefício de cada fármaco face à presença de múltiplos fatores de risco. Um dos principais objetivos do tratamento é a cicatrização endoscópica da mucosa, uma vez que se associa a melhor prognóstico a longo prazo.

Em doentes com DII moderada a grave, com história recente de neoplasia maligna, o Ustecinumab e o Vedolizumab são opções eficazes, com um bom perfil de segurança, indicadas tanto para a indução da remissão como para a manutenção. Salientamos ainda que, em doentes com DC moderada a grave e naïve para tratamento com biológicos, os

agentes com melhor eficácia são o Infliximab, Adalimumab e o Ustekinumab, comparativamente ao Vedolizumab e ao Certolizumab. A escolha do fármaco mais indicado deve ser feita de acordo com idade, comorbilidades, localização da doença e o comportamento da doença de Crohn. Assim, neste caso, por se tratar de uma doença extensa do intestino delgado e cólon com necessidade de cirurgia ao diagnóstico e com comportamento estenosante, optou-se por iniciar Ustekinumab. Durante o seguimento do doente verificou-se resposta clínica e bioquímica, sem progressão de doença oncológica.

## ANEXOS

### Anexo 1: Evolução da doença e resposta ao tratamento.



**Legenda:** O gráfico ilustra a evolução da doença ao longo do tempo, mais especificamente a evolução da calprotectina, peso, proteína C reativa (PCR) e albumina.

### Anexo 2: Eficácia do tratamento com biológicos de acordo com as características do paciente.

DC Bio-Naive/ PO		Idade > 65anos, comorbilidade, malignidade (questões de segurança)		
IFX				
ADA	UST	UST	VEDO	
VEDO		ADA	CZP	IFX

Adaptado a partir de (Juillerat et al., 2022)

**Legenda:** DC Bio-Naive: pacientes com doença de Crohn naive a tratamento com biológicos; PO: pós-operatório; IFX: infliximab; ADA: Adalimumab; UST: Ustecinumab; VEDO: Vedolizumab; CZP: Certrolizumab.

## **ABREVIATURAS**

Doença de Crohn (DC)

Doença inflamatória do intestino (DII)

Linfomas Não Hodgkins (LNH)

Linfoma folicular (LF)

Ustecinumab (UST)

Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Interleucinas (IL)

Epstein-Barr vírus (EBV)

Corticosteroides (CE)

## BIBLIOGRAFIA

- Afif, W., Sandborn, W. J., Faubion, W. A., Rahman, M., Harmsen, S. W., Zinsmeister, A. R., & Loftus, E. v. (2013). *Risk Factors for Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case-control Study*. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281325e>
- Annese, V., Beaugerie, L., Egan, L., Biancone, L., Bolling, C., Brandts, C., Dierickx, D., Dummer, R., Fiorino, G., Gornet, J. M., Higgins, P., Katsanos, K. H., Nissen, L., Pellino, G., Rogler, G., Scaldaferri, F., Szymanska, E., & Eliakim, R. (2015). *European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv141>
- Baecklund, E., Iliadou, A., Askling, J., Ekbo, A., Backlin, C., Granath, F., Catrina, A. I., Rosenquist, R., Feltelius, N., Sundström, C., & Klareskog, L. (2006). Association of Chronic Inflammation, Not Its Treatment, With Increased Lymphoma Risk in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, *54*(3), 692–701. <https://doi.org/10.1002/art.21675>
- Beaugerie, L. (2013). Lymphoma: The Bête Noire of the Long-term Use of Thiopurines in Adult and Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *145*(5), 927–930. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2013.09.035>
- Beaugerie, L., Brousse, N., Bouvier, A. M., Colombel, J. F., Lémann, M., Cosnes, J., Hébuterne, X., Cortot, A., Bouhnik, Y., Gendre, J. P., Simon, T., Maynadié, M., Hermine, O., Faivre, J., & Carrat, F. (2009). Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet*, *374*(9701), 1617–1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7)
- Bonovas, S., Fiorino, G., Allocca, M., Lytras, T., Nikolopoulos, G. K., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2016). Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(10), 1385-1397.e10. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2016.04.039>
- C Biemans, V. B., Janneke van der Woude, C., Dijkstra, G., van der Meulen-de Jong, A. E., Löwenberg, M., de Boer, N. K., Oldenburg, B., Srivastava, N., Jansen, J. M., L Bodelier, A.

G., West, R. L., de Vries, A. C., L Haans, J. J., de Jong, D., Hoentjen, F., Pierik, M. J., & Marieke Pierik, C. J. (2020). Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 52, 123–134. <https://doi.org/10.1111/apt.15745>

Cerroni, L., Arzberger, E., Pütz, B., Höfler, G., Metze, D., Sander, C. A., Rose, C., Wolf, P., Rütten, A., McNiff, J. M., & Kerl, H. (2000). Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood*, 95(12), 3922–3928. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V95.12.3922>

Chang, S., & Hudesman, D. (2020). First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 22, Issue 2). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-0745-y>

Colombel, J. F., Panaccione, R., Bossuyt, P., Lukas, M., Baert, F., Vaňásek, T., Danalioglu, A., Novacek, G., Armuzzi, A., Hébuterne, X., Travis, S., Danese, S., Reinisch, W., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Hommes, D., Schreiber, S., Neimark, E., Huang, B., ... D'Haens, G. (2017). Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10114), 2779–2789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7)

Cushing, K., & Higgins, P. D. R. (2021). Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*, 325(1), 69–80. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.18936>

de Cruz, P., Kamm, M. A., Hamilton, A. L., Ritchie, K. J., Krejany, E. O., Gorelik, A., Liew, D., Prideaux, L., Lawrance, I. C., Andrews, J. M., Bampton, P. A., Gibson, P. R., Sparrow, M., Leong, R. W., Florin, T. H., Gearry, R. B., Radford-Smith, G., Macrae, F. A., Debinski, H., ... Desmond, P. v. (2015). Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*, 385(9976), 1406–1417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61908-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61908-5)

Egan, L., D'inca, R., Jess, T., Pellino, G., Carbonnel, F., Bokemeyer, B., Harbord, M., Nunes, P., van der Woude, J., Selvaggi, F., & Triantafillidis, J. (2014). Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis

Scientific Workshop (II). *Journal of Crohn's and Colitis*, 8, 19–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.009>

Ford, A. C., Sandborn, W. J., Khan, K. J., Hanauer, S. B., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 644–659.  
<https://doi.org/10.1038/AJG.2011.73>

Frédéric Colombel, J., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., Lichtiger, S., Diamond, R. H., Broussard, D. L., Tang, K. L., Janneke van der Woude, C., Rutgeerts, P., & Hôpital Claude, F. (2010). *Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease Abstract*.

Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K. C., Cleary, M. L., Delsol, G., de Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K. C., Grogan, T. M., Isaacson, P. G., Knowles, D. M., Mason, D. Y., Muller-Hermelink, H.-K., Pileri, S. A., Piris, M. A., Ralfkiaer, E., & Warnke, R. A. (1994). *A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group*.  
<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/84/5/1361/616973/1361.pdf>

Hoffman, R., Benz, E., Silberstein, L., & Heslop, H. (2017). *Hematology: basic principles and practice*. <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/hematology-basic-principles-and-practice>

Jess, T., Gamborg, M., ... P. M.-O. journal of the, & 2005, undefined. (2005). Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Journals.Lww.Com*.  
[https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2005/12000/Increased\\_Risk\\_of\\_Intestinal\\_Cancer\\_in\\_Crohn\\_s.20.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2005/12000/Increased_Risk_of_Intestinal_Cancer_in_Crohn_s.20.aspx)

Jones, J. L., & Loftus, E. v. (2007). *Lymphoma Risk in Inflammatory Bowel Disease: Is It the Disease or Its Treatment?* <https://doi.org/10.1002/ibd.20211>

Juillerat, P., Grueber, M. M., Ruetsch, R., Santi, G., Vuillèmoz, M., & Michetti, P. (2022). Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide – Which mechanism of

action for whom? *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3.  
<https://doi.org/10.1016/J.CRP HAR.2022.100104>

Kim, F. S., Patel, P. v., Stekol, E., Ali, S., Hamandi, H., Heyman, M. B., & Verstraete, S. G. (2021). Experience Using Ustekinumab in Pediatric Patients With Medically Refractory Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 73(5), 610–614.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003230>

Lemaitre, M., Kirchgessner, J., Rudnichi, A., Carrat, F., Zureik, M., Carbonnel, F., & Dray-Spira, R. (2017). Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16071>

Lichtenstein, G. R., Loftus, E. v., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 113(4), 481–517. <https://doi.org/10.1038/AJG.2018.27>

Lin, S. C., Goldowsky, A., Papamichael, K., & Cheifetz, A. S. (2019). The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients With a History of Malignancy. *Inflamm Bowel Dis* •, 25(6). <https://doi.org/10.1093/ibd/izy376>

Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., Calabrese, E., Baumgart, D. C., Bettenworth, D., Nunes, P. B., Burisch, J., Castiglione, F., Eliakim, R., Ellul, P., González-Lama, Y., Gordon, H., Halligan, S., Katsanos, K., Kopylov, U., ... Stoker, J. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, 144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>

Magro, F., Peyrin-Biroulet, L., Sokol, H., Aldeger, X., Costa, A., Higgins, P. D., Joyce, J. C., Katsanos, K. H., Lopez, A., Mas De Xaxars, T., Toader, E., & Beaugerie, L. (2013). *Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III)* ☆ *ScienceDirect*.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.006>

Muller, M., Broséus, J., Feugier, P., Thieblemont, C., Laurent, B., Danese, S., Arnone, D., Coumba Ndiaye, N., Kokten, T., Houlgatte, R., & Peyrin-Biroulet, L. (2020).

*CHARACTERISTICS OF LYMPHOMA IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW.* <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa193/5908884>

Murate, K., Nakamura, M., Yamamura, T., Maeda, K., Sawada, T., Mizutani, Y., Ishikawa, E., Kakushima, N., Furukawa, K., Ohno, E., Honda, T., Kawashima, H., Ishigami, M., & Fujishiro, M. (2020). Ustekinumab is effective against small bowel lesions in Crohn's disease: two case reports. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2020 14:1, 14(1), 129–135. <https://doi.org/10.1007/S12328-020-01242-0>

Murate, K., Nakamura, M., Yamamura, T., Maeda, K., Sawada, T., Mizutani, Y., Ishikawa, E., Kakushima, N., Furukawa, K., Ohno, E., Honda, T., Kawashima, H., Ishigami, M., & Fujishiro, M. (2021). Ustekinumab is effective against small bowel lesions in Crohn's disease: two case reports. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 14(1), 129–135. <https://doi.org/10.1007/S12328-020-01242-0>

Narula, N., Wong, E. C. L., Dulai, P. S., Marshall, J. K., Jairath, V., & Reinisch, W. (2022). Comparative Effectiveness of Biologics for Endoscopic Healing of the Ileum and Colon in Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 117(7), 1106–1117. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000001795>

Nissen, L. H. C., Nagtegaal, I. D., de Jong, D. J., Kievit, W., Derikx, L. A. A. P., Groenen, P. J. T. A., van Krieken, J. H. J. M., & Hoentjen, F. (2015). Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(5), 398–403. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJV040>

*Primary small bowel lymphoma presenting as invagination.* (2018). <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3115>

Roblin, X., & Flamant, M. (2017). (No Title). *Aliment Pharmacol Ther*, 46, 873–882. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.30>

Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sands, B. E., Lukas, M., Fedorak, R. N., Lee, S., Bressler, B., Fox, I., Rosario, M., Sankoh, S., Xu, J., Stephens, K., Milch, C., & Parikh, A. (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 711–721. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1215739>

- Sebastian, S., Hernández, V., Myrelid, P., Kariv, R., Tsianos, E., Toruner, M., Marti-Gallostra, M., Spinelli, A., van der Meulen-De Jong, A. E., Yuksel, S., Gasche, C., Ardizzone, S., & Danese, S. (2014). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I) ScienceDirect. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8, 5–18. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.008>
- Severyns, T., Kirchgerner, J., Lambert, J., Thieblemont, C., Amiot, A., Abitbol, V., Treton, ; X, Cazals-Hatem, D., Malamut, G., Coppo, P., Galicier, L., Walter-Petrich, A., Deau-Fischer, B., Besson, C., Aparicio, T., Beaugerie, L., Allez, M., & Gornet, J. M. (2020a). Prognosis of Lymphoma in Patients With Known Inflammatory Bowel Disease: A French Multicentre Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 1222–1230. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa048>
- Severyns, T., Kirchgerner, J., Lambert, J., Thieblemont, C., Amiot, A., Abitbol, V., Treton, ; X, Cazals-Hatem, D., Malamut, G., Coppo, P., Galicier, L., Walter-Petrich, A., Deau-Fischer, B., Besson, C., Aparicio, T., Beaugerie, L., Allez, M., & Gornet, J. M. (2020b). Prognosis of Lymphoma in Patients With Known Inflammatory Bowel Disease: A French Multicentre Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 1222–1230. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa048>
- Shim, H. H., Chan, P. W., Chuah, S. W., Schwender, B. J., Kong, S. C., & Ling, K. L. (2018). A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. *JGH Open : An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2(5), 223–234. <https://doi.org/10.1002/JGH3.12065>
- Smeets, F. G. M., Liedorp, P. R., van der Poel, M., Miclea, R. L., Masclee, A. A. M., & Pierik, M. (2019). Anaplastic Large Cell T Cell Lymphoma in a Patient With Severe Therapy-refractory Crohn's Disease on Long-standing Immunosuppressive Medication During Ustekinumab Treatment: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Crohn's & Colitis*, 13(11), 1470–1473. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJZ084>
- Sokol, H., & Beaugerie, L. (2009). *Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle*. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.181982>
- Sokol, H., Beaugerie, L., Maynadi, M., Laharie, D., Dupas, J.-L., Flouri, B., Lerebours, E., Peyrin-Biroulet, L., Allez, M., Simon, T., Carrat, F., & Brousse, N. (2012). *Excess Primary Intestinal*

*Lymphoproliferative Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease.*  
<https://doi.org/10.1002/ibd.22889>

Stidham, R. W., Lee, T. C. H., Higgins, P. D. R., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., Singal, A. G., Elmunzer, B. J., Saini, S. D., Vijan, S., & Waljee, A. K. (2014). Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(12), 1349–1362. <https://doi.org/10.1111/APT.12749>

Subramaniam, K., D'Rozario, J., & Pavli, P. (2013). Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: A review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 28(1), 24–30. <https://doi.org/10.1111/JGH.12015>

Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJZ180>

Turner, D., Ricciuto, A., Lewis, A., D'Amico, F., Dhaliwal, J., Griffiths, A. M., Bettenworth, D., Sandborn, W. J., Sands, B. E., Reinisch, W., Schölmerich, J., Bemelman, W., Danese, S., Mary, J. Y., Rubin, D., Colombel, J. F., Peyrin-Biroulet, L., Dotan, I., Abreu, M. T., & Dignass, A. (2021). STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*, 160(5), 1570–1583. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.12.031/ATTACHMENT/F1BB64EB-27CC-4F26-9FE8-91734BCE443B/MMC3.PDF>

Ungaro, R. C., Yzet, C., Bossuyt, P., Baert, F. J., Vanasek, T., D'Haens, G. R., Joustra, V. W., Panaccione, R., Novacek, G., Reinisch, W., Armuzzi, A., Golovchenko, O., Prymak, O., Goldis, A., Travis, S. P., Hébuterne, X., Ferrante, M., Rogler, G., Fumery, M., ... Colombel, J. F. (2020). Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 159(1), 139. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.03.039>

- Vockerodt, M., Yap, L. F., Shannon-Lowe, C., Curley, H., Wei, W., Vrzalikova, K., & Murray, P. G. (2015). The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *The Journal of Pathology*, 235(2), 312–322. <https://doi.org/10.1002/PATH.4459>
- von Roon, A. C., Reese, G., Teare, J., Constantinides, V., Darzi, A. W., & Tekkis, P. P. (2007). The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(6), 839–855. <https://doi.org/10.1007/S10350-006-0848-Z>
- WHO. (2008). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues | Health & Environmental Research Online (HERO) | US EPA*. [https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference\\_id/786623](https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/786623)
- Williams, C. J. M., Peyrin-Biroulet, L., & Ford, A. C. (2014). *Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease SUMMARY Background*. <https://doi.org/10.1111/apt.12624>

## ASPETOS ÉTICOS E CONSENTIMENTO

**Consentimento informado:** foi obtido o consentimento informado do paciente para a realização deste trabalho.